

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

Hepatitis neonatal y atresia de vías biliares Dificultades en el diagnóstico y el pronóstico

HÉCTOR GUISCAFRE,* ONOFRE MUÑOZ,*
EDGAR MANUEL VÁZQUEZ,*
YANUARIO SÁNCHEZ-BURGOS* E HILARIO FIERRO‡

Se revisaron los expedientes clínicos de 86 pacientes con diagnóstico de hepatitis neonatal y 56 con el de atresia de vías biliares extrahepáticas, con el objeto de evaluar la magnitud del problema diagnóstico y pronóstico. Únicamente en 5.8 por ciento de los casos de hepatitis neonatal se practicaron laparotomía y colangiografía, por dificultad para establecer el diagnóstico. En la hepatitis neonatal destacó la elevada frecuencia de malformaciones congénitas asociadas (48 por ciento) y la menor frecuencia de acolia (40 por ciento), en tanto que en la atresia de vías biliares ocurrieron en 17.8 y 87 por ciento respectivamente. Las curvas de bilirrubinas y transaminasas fueron semejantes en los casos de atresia de vías biliares y en los de hepatitis neonatal que fallecieron. Los datos proporcionados por la biopsia hepática percutánea orientaron hacia el diagnóstico, pero la histopatología frecuentemente fue semejante en ambos padecimientos.

Solamente curaron 51.2 por ciento de los niños con hepatitis neonatal y de estos, 77.3 por ciento lo hicieron en los primeros cuatro meses de evolución del padecimiento. El resto falleció en el curso de dos años.

La diferenciación entre hepatitis neonatal (ictericia colestática hepatocelular idiopática) y la atresia de las vías biliares (ictericia colestática canalicular) aun constituye un problema, a pesar de que continuamente se agregan nuevos procedimientos diagnósticos. Ambos padecimientos, responsables de 75 a 80 por ciento de los casos de ictericia colestática en el recién nacido,¹ son clínicamente semejantes; las pruebas de función hepática habituales tampoco son útiles para el diagnóstico diferencial.² Otros estudios de laboratorio tales como la determinación de 5 nucleotidasa sérica,³ el perfil de los ácidos biliares,⁴ la

determinación de la lipoproteína X después de administrar colestiramina,⁵ la alfafetoproteína sérica,⁶ la excreción de rosa de Bengala-¹⁸¹I⁷ y el uso de fenobarbital,⁸ son de utilidad relativa, ya que si bien informan acerca del grado de colestasis, que habitualmente es mayor en los casos de atresia de vías biliares, son incapaces de diferenciar a esta última de una hepatitis neonatal con obstrucción biliar grave.²

La microscopía óptica o electrónica del tejido hepático es de gran ayuda, pero puede fracasar hasta en 20 por ciento,⁹ debido a que las alteraciones histológicas son semejantes en muchos casos. En ocasiones es necesario practicar laparotomía exploradora con colangiografía, pero existe controversia al respecto, dados sus riesgos^{10, 11} y los resultados poco halagadores de la corrección quirúrgica de la atresia de vías biliares.¹²⁻¹⁴

*Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

‡Jefatura de los Servicios de Medicina Preventiva. Instituto Mexicano del Seguro Social.

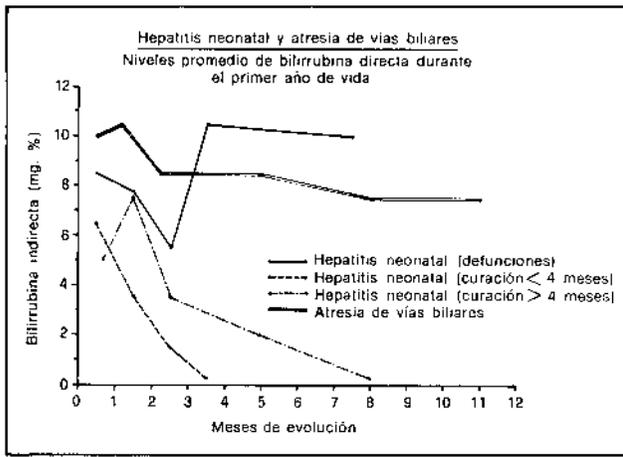


Fig. 1. Niveles promedio de bilirrubina directa durante el primer año de vida.

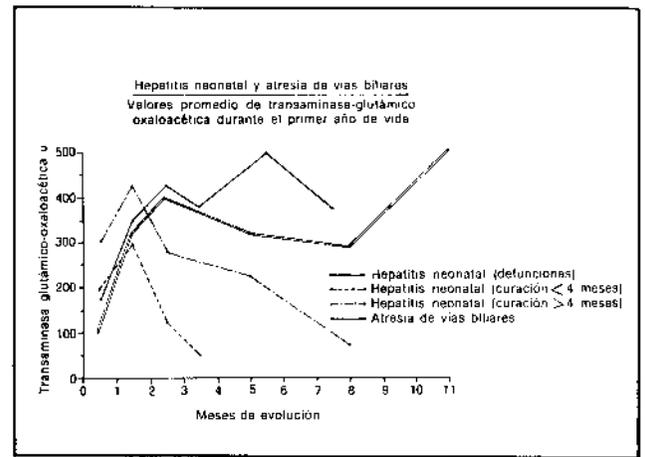


Fig. 4. Valores promedio de transaminasa-glutámico pirúvica durante el primer año de vida.

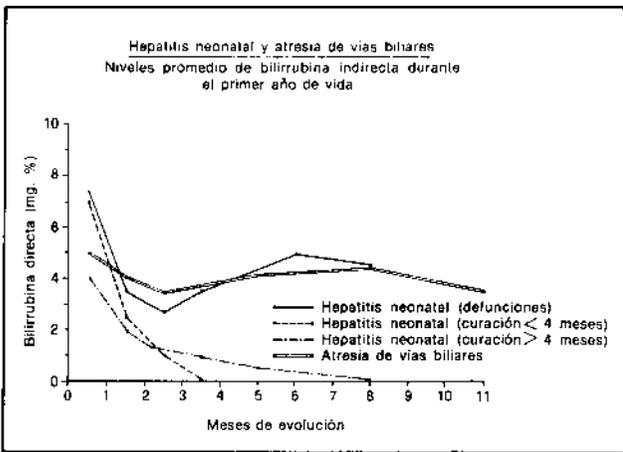
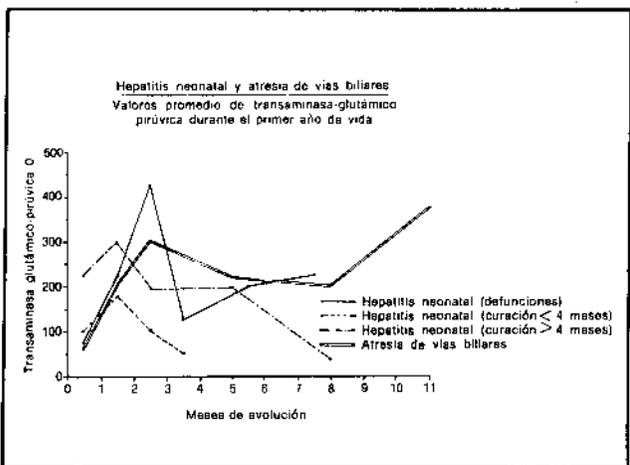


Fig. 2. Niveles promedio de bilirrubina indirecta durante el primer año de vida.

Fig. 3. Valores promedio de transaminasa-glutámico oxaloacética durante el primer año de vida.



Esta revisión se realizó con el objeto de evaluar la magnitud del problema diagnóstico y el pronóstico de los niños con hepatitis neonatal.

Material y métodos

Se reestudieron los expedientes clínicos de 86 pacientes con diagnóstico de hepatitis neonatal y de 56 con el de atresia de vías biliares extrahepáticas, internados de 1963 a 1977 en el Hospital de Pediatría. El diagnóstico se estableció por las manifestaciones clínicas, la evolución, las alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático, la imagen histológica, los hallazgos de la laparotomía exploradora y el estudio postmortem cuando éste fue posible. Se realizó la exploración quirúrgica del abdomen en 54 niños con atresia de las vías biliares y en cinco con hepatitis neonatal, tales como rubéola, citomegalovirus, sífilis, toxoplasmosis, hepatitis B y galactosemia. Se analizaron la edad y la forma de inicio, las manifestaciones clínicas, la asociación con otras malformaciones congénitas, las alteraciones de laboratorio, la evolución clínica y bioquímica, las alteraciones histológicas hepáticas y la letalidad.

Resultados

En el cuadro 1 se describen las principales alteraciones clínicas de ambas entidades al inicio del padecimiento y durante su evolución. En la atresia de vías biliares predominaron en forma clara la acolia y la esplenomegalia. El signo inicial más frecuente fue la ictericia; en el cuadro 2 se presenta la edad de aparición de este signo. En el cuadro 3 se anotan las malformaciones congénitas asociadas, que fueron más frecuentes en la hepatitis neonatal (47.7 por ciento) que en la atresia de vías biliares (17.8 por ciento).

Los resultados del estudio de microscopía óptica de biopsias obtenidas por punción hepática percutánea se muestran en el cuadro 4. En la hepatitis neonatal predominan la necrosis hepatocelular, la transfor-

Cuadro 1. Hepatitis neonatal y atresia de vías biliares. Características clínicas

Síntomas y signos	Porcentaje con la condición señalada			
	Hepatitis neonatal		Atresia de vías biliares	
	Al inicio	Evolución	Al inicio	Evolución
Ictericia	92	100	99	100
Coluria	52	81	62	95
Acolia	22	40	53	87
Hipocolia	17	31		
Hepatomegalia		92		93
Esplenomegalia		34		60

mación a células gigantes y la proliferación de células de Kupffer; en cambio, en la atresia de vías biliares predominan la proliferación de conductillos, la fibrosis perilobular y portal y los trombos de bilis.

El cuadro 5 presenta el curso clínico de los pacientes con hepatitis neonatal. Únicamente curaron 51.2 por ciento; fallecieron 24.5 por ciento; continuaron sin mejoría 6.9 por ciento y se ignora en 17.4 por ciento. Es probable que la mayor parte de estos últimos hayan fallecido, ya que los estudios histológicos mostraron cirrosis de grado variable en todos. En tal caso, la letalidad global sería de 41.9 por ciento. De los niños que curaron, 77.2 por ciento lo hicieron en los primeros cuatro meses de evolución y el resto en el curso del primer año.

Las principales causas de muerte en hepatitis neonatal y atresia de las vías biliares extrahepáticas fueron la insuficiencia hepática (44 y 61.3 por ciento), infección sistémica (56.3 y 22.6 por ciento) y sangrado (6.3 y 13 por ciento respectivamente). La edad promedio de los pacientes al momento de fallecer fue de 4.5 meses en el grupo de hepatitis neonatal y de seis meses en el de atresia de vías biliares extrahepáticas; sólo un niño de este grupo murió a consecuencia del acto quirúrgico. De los cinco pacientes con hepatitis neonatal en quienes se efectuó laparotomía exploradora, uno falleció tres meses después con cirrosis y los cuatro restantes curaron.

En las figuras 1 a 4 se aprecia la correlación entre la forma de evolución de las entidades señaladas y las curvas de bilirrubinas y transaminasas.

Discusión

El análisis de la experiencia de 14 años con hepatitis neonatal y atresia de las vías biliares extrahepáticas da lugar a varias consideraciones.

1. El diagnóstico diferencial constituye un problema importante; en esta serie fue prácticamente imposible de realizar en cinco casos (5.8 por ciento) de hepatitis

Cuadro 2. Edad de inicio de la ictericia

Edad (días)	Porcentaje para cada grupo de edad	
	Hepatitis neonatal	Atresia de vías biliares
0 - 7	54.6	64.2
8 - 14	9.3	8.9
15 - 21	4.6	10.7
22 - 28	6.9	7.1
29 - 60	23.2	8.9
60 - 90	1.1	—

neonatal, en los que fue necesario llegar hasta la laparotomía exploradora con colangiografía. Ello está de acuerdo con lo referido en la literatura internacional, en la que el porcentaje de error varía entre 5 y 20 por ciento.^{3, 15}

2. Los datos clínicos de mayor relevancia para el diagnóstico diferencial fueron la elevada frecuencia de malformaciones congénitas asociadas a la hepatitis neonatal (48 por ciento), que también ha sido referida por otros autores¹⁶ y que excede con mucho a lo observado en la población general.²

El grupo de hepatitis neonatal tuvo menor frecuencia de acolia (40 por ciento), contra 87 por ciento en los casos con atresia. Se menciona además que la frecuencia de prematurez y de bajo peso al nacimiento es mayor en pacientes con hepatitis neonatal,¹⁶ pero este dato no estuvo disponible para análisis en esta serie.

3. La determinación de bilirrubinas y transaminasas no fue de utilidad para el diagnóstico diferencial, pero su evolución en el transcurso de la enfermedad permitió analizar el curso de la enfermedad en forma de grupo, aunque no individualmente. Como puede

Cuadro 3. Hepatitis neonatal y atresia de vías biliares
Malformaciones congénitas asociadas

Malformación	Hepatitis neonatal	Atresia de vías biliares
Trisomía 21	8	—
Cardiopatía congénita	7	1
Hernia umbilical	14	8
Hidrocele	3	—
Luxación de cadera	—	1
Microftalmía, atresia de intestino, atrofia cerebral, hipertrofia del píloro, hernia inguinal, cataratas, <i>situs inversus</i> , microcefalia, doble uretero izquierdo	Un caso de cada uno	
Total	41 (47.7%)	10 (17.8%)

verse en las figuras 1 a 4, el grupo de pacientes con hepatitis neonatal que curó en los primeros cuatro meses de evolución muestra un rápido descenso de las cifras de bilirrubinas y transaminasas. En los primeros tres meses de evolución, las curvas de bilirrubinas y de transaminasa glutámico-oxaloacética son muy semejantes en el grupo de hepatitis neonatal con curación después de cuatro meses, en los casos de hepatitis neonatal graves que fallecieron y en los casos de atresia de vías biliares. Las curvas de transaminasa glutámico-pirúvica continúan en forma paralela en estos tres grupos hasta los seis primeros meses de evolución (fig. 4). Finalmente, puede apreciarse la semejanza de las curvas de bilirrubinas y transaminasas en el grupo de pacientes con hepatitis neonatal grave con colestasis importante y que finalmente fallecieron, con los del grupo con atresia, que constituyen el principal problema de diagnóstico diferencial.^{2, 17}

4. Las alteraciones histológicas con microscopio óptico, aunque son orientadoras, se presentan en elevada proporción de casos en ambas entidades (cuadro 4), haciendo difícil su interpretación.

5. El pronóstico de los niños con hepatitis neonatal es malo, ya que solamente curaron 51.2 por ciento y 41.9 por ciento fallecieron o evolucionaron hacia la cirrosis. Danks y col.¹⁸ refieren una letalidad de 40 por ciento en una serie de 105 niños con hepatitis neonatal. Es importante resaltar que 77.3 por ciento de

Cuadro 4. Hepatitis neonatal y atresia de vías biliares
Principales alteraciones histológicas (Biopsia hepática)

Alteración	Porcentaje con la alteración indicada	
	Hepatitis neonatal	Atresia de vías biliares
Necrosis hepatocelular	34.8	16.0
Infiltrado inflamatorio	67.4	71.4
Transformación a células gigantes	47.6	26.7
Colestasis intracelular y canalicular	88.3	87.5
Proliferación de conductillos biliares	5.8	73.2
Hematopoyesis extramedular	26.7	21.4
Distorsión de la arquitectura hepática	47.6	46.4
Degeneración hepatocelular	19.7	14.2
Fibrosis perilobular y portal	25.5	87.5
Lagos o trombos biliares	12.7	39.2
Ausencia de conductos biliares	—	8.9
Proliferación de células de Kupffer	43.0	25.0

los que curaron lo hicieron en los primeros cuatro meses de evolución del padecimiento.

La posibilidad de establecer el diagnóstico diferencial en forma temprana ha adquirido mayor importancia a la luz de los resultados de Kasai y col.^{19, 20} quienes refieren reparaciones quirúrgicas aún en paciente con atresias "sin corrección", utilizando la técnica de la portoenteroanastomosis, con la que han logrado hasta 50 por ciento de éxitos si se efectúa antes de los tres meses de edad. Pero otros autores¹²⁻¹⁴ sólo han obtenido resultados satisfactorios en 5 por ciento de sus casos y mencionan que la colangitis postoperatoria es

muy frecuente. Se plantea también la posibilidad de que la anestesia y la cirugía antes de los tres meses de edad agraven el pronóstico en niños con hepatitis,¹⁰ si bien otros parecen demostrar la inocuidad de estos procedimientos.¹¹ En la presente serie, solamente cinco pacientes con hepatitis neonatal fueron sometidos a exploración quirúrgica y uno de ellos falleció, pero todos correspondieron al grupo de hepatitis neonatal con colestasis importante, que es el de pronóstico más grave.

La frecuencia de malformaciones congénitas encontrada es con mucho, mayor que la observada en la población general y también en otra serie.² Lo anterior pudiera apoyar la hipótesis de una misma etiología (viral, tóxica) para ambos padecimientos, en diferentes etapas de la embriogénesis; sin embargo, son escasas las evidencias de un defecto adquirido en las atresias de vías biliares calificadas como "corregibles" quirúrgicamente, por lo que tal vez éstas correspondan a un defecto primario de desarrollo.¹

REFERENCIAS

1. Mathis, R. K.; Andrés, J. M. y Walker, W. A.: *Liver disease in infants*. J. Pediat. 90: 864, 1977.
2. Watanabe, W. y Kobayashi, O.: *Infantile hepatitis and congenital atresia of bile ducts*. Acta Med. Biol. 23: 191, 1976.
3. Yeung, C. Y.: *Serum 5'-nucleotidase in neonatal hepatitis and biliary atresia: preliminary observations*. Pediatrics 50: 812, 1972.
4. Javitt, N. B.; Morrissey, K. P.; Siegel, E.; Goldberg, H.; Gartner, H.; Gartner, L. M.; Hollander, M. y Kok, E.: *Cholestatic syndromes in infancy: diagnostic value of serum bile acid pattern and cholestyramine administration*. Pediat. Res. 7: 119, 1973.
5. Campbell, D. B.; Poley, J. R.; Alaupovic, P. y Smith, E. J.: *The differential diagnosis of neonatal hepatitis and biliary atresia*. J. Pediat. Surg. 9: 699, 1974.
6. Zeltzer, P. M.; Neerhout, R. C.; Fonkalsrud, E. W. y Steinhil, E. R.: *Differentiation between neonatal hepatitis and biliary atresia by measuring serum alpha-feto-protein*. Lancet 1: 373, 1974.
7. Sharp, H. L.; Krivit, W. y Youwman, J. T.: *The diagnosis of complete extrahepatic obstruction by 131 I-rose bengal*. J. Pediat. 70: 46, 1967.
8. Stiehl, A.; Thaler, M. y Admirand, W. H.: *The effects of phenobarbital on bile salts and bilirubin in patients with intrahepatic and extrahepatic cholestasis*. New Engl. J. Med. 286: 858, 1972.
9. Nezelof, C.: *Histological findings in neonatal hepatitis*. Amer. J. Dis. Child. 123: 299, 1972.
10. Thaler, M. M. y Gellis, S. S.: *Studies in neonatal hep-*

Cuadro 5. Hepatitis neonatal
Pronóstico de 86 casos

Evolución	No. casos	Por ciento
Curación	44	51.2
Sin mejoría	6	6.9
Fallecieron	21	24.5
Se desconoce*	15	17.4

*Con cirrosis histológicamente comprobada.

titis and biliary atresia. Amer. J. Dis. Child. 116: 257, 1968.

11. Lawson, E. E. y Boggs, J. D.: *Long-term follow-up of neonatal hepatitis: safety and value of surgical exploration*. Pediatrics 53: 650, 1974.
12. Odievre, M.; Valayer, J.; Razeman-Pinto, M.; Hobib, E. C. y Alagille, D.: *Hepatic porto-enterostomy or cholecystostomy in the treatment of extrahepatic biliary atresia. A study of 49 cases*. J. Pediat. 88: 774, 1976.
13. Miyata, M.; Satani, M.; Veda, T. y Okamoto, E.: *Long-term results of hepatic porto-enterostomy for biliary atresia: special reference to post-operative portal hypertension*. Surgery 76: 234, 1974.
14. Danks, D. M.; Campbell, P. E.; Clarke, A. M.; Jones, P. G. Y. y Salomon, J. R.: *Extrahepatic biliary atresia: the frequency of potentially operable cases*. Amer. J. Dis. Child. 128: 684, 1974.
15. Thaler, M. M. y Gellis, S. S.: *Studies in neonatal hepatitis and biliary atresia: IV. Diagnosis*. Amer. J. Dis. Child. 116: 264, 1968.
16. Danks, D. M.; Campbell, P. E.; Rogers, J. J. y Smith, A. L.: *Studies of the etiology of neonatal hepatitis and biliary atresia*. Arch. Dis. Child. 52: 360, 1957.
17. Gutiérrez, G.; Sánchez-Rebolledo, J. M.; Villegas, J. y Penagos F.: *Formas clínicas e histopatológicas de hepatitis neonatal. Análisis de 36 casos*. GAC. MÉD. MÉX. 99: 957, 1969.
18. Danks, A. M.; Campbell, P. E.; Smith, A. L. y Rogers, J.: *Prognosis of babies with neonatal hepatitis*. Arch. Dis. Child. 32: 368, 1977.
19. Kasai, M.; Kimura, S.; Asokura, Y.; Suzuki, H., Faira, Y. y Ohashi, E.: *Surgical treatment of biliary atresia*. J. Pediat. Surg. 3: 665, 1968.
20. Kasai, M.; Watanabe, I. y Ryoji, O.: *Follow-up studies of long-term survivors after hepatic protoenterostomy for "noncorrectable" biliary atresia*. J. Pediat. Surg. 10: 173, 1975.